

## Torsades de pointes の発生機序および興奮伝播様式に関する実験的検討

—心表面マッピングおよび心筋3次元のマッピングを用いた検討—

金沢大学医学部内科学第一講座 (主任: 小林健一教授)

勝 木 達 夫

トルサード・ド・ポアンツ (Torsades de pointes, Tdp) の発生, 維持における電気生理学的機序を明らかにするため, 雑種イヌ23頭を用い, Tdp 発生時の単相性活動電位 (monophasic action potential, MAP), 両心室心表面マッピング (epicardial mapping, Ep-map), 心筋3次元のマッピング (three-dimensional mapping, 3D-map) を検討した. Tdp の誘発は完全房室ブロックを作成後, 塩化セシウム (cesium chloride, Cs) の反復投与により行った. Tdp は Cs 投与による解析対象17頭中12頭 (70.6%) に誘発された. Cs により MAP 持続時間は延長し, 早期後脱分極 (early afterdepolarization, EAD) が Cs 投与例で71.4%に誘発された. EAD は Tdp 開始時の立ち上がり電位 (take-off potential) とは一致しなかったが, 単発性心室性期外収縮や, 2ないし3連発の多形性心室性期外収縮開始時の立ち上がり電位と一致した. Ep-map では Tdp 開始時の最早期興奮部位は1ヶ所であり, 1心拍ごとに移動がみられた. しかし, 伝導ブロックや興奮旋回の連続性はみられなかった. 3D-map でも頻拍の興奮伝播様式は最早期興奮部位の移動とともに記録領域内でも変化した, 3層間での興奮伝播方向は一致しており, 伝導ブロックや興奮旋回の連続性はみられなかった. Tdp における電気軸変化時の記録領域内伝播速度は3層間で差はなかった. 以上の成績から Tdp の発生機序としては EAD による撃発活動の関与が示唆され, Tdp の頻拍維持の機序にはリエントリー性機序の関与はないものと思われた.

**Key words** cesium chloride, early afterdepolarization, mapping, torsades de pointes, triggered activity

トルサード・ド・ポアンツ (Torsades de pointes, Tdp) は, 1966年に Dessertenne<sup>1)</sup> により初めて報告された特徴的な心電図所見を示す心室性頻脈性不整脈である. その心電図形態の特徴は, 心電図の基線を中心として QRS 電気軸が5から20拍にわたり漸次捻れるように変化する心室頻拍であり, 非発作時心電図では QT 延長を伴う<sup>2)</sup>. Tdp の発生には2つの異なる病態があり, Jervell-Lange-Nielsen 症候群<sup>3)</sup>, Romano-Ward 症候群<sup>4)</sup>などの先天性 QT 延長症候群での交感神経依存性のものと, 完全房室ブロックなどの徐脈あるいは薬剤 (キニジン, ジソピラミドなど) 誘発性でみられる徐脈依存性のものが示されている<sup>5)</sup>. 临床上, Tdp は自然停止することが多いものの, 原因が除去されない限り再発し, 一部は心室細動に移行し突然死の原因になるため, その病態の解明と有効な治療法の開発が重要な課題となっている<sup>6)</sup>. また, 近年 Tdp が注目されるようになったのは, 心臓不整脈抑制試験 (cardiac arrhythmia suppression trial) の報告<sup>7)</sup>以来, 抗不整脈薬の功罪としての催不整脈作用が臨床上的重要な問題となり, Tdp がその代表的な

整脈であるためと思われる.

Tdp の発生機序および興奮伝播様式については, これまで Dessertenne<sup>1)</sup>, Bardy ら<sup>8)</sup>による2カ所以上の異所性自動能の亢進, Horowitz ら<sup>9)</sup>による心筋再分極相の不均一性の増大によるリエントリー, Brachmann ら<sup>10)</sup>による早期後脱分極 (early afterdepolarization, EAD) から起こる撃発活動 (triggered activity, TA) などの異なる機序が提唱されており, 一定の見解が得られていない. この成績の違いは動物実験における種の違いや Tdp 作成方法の違いとともに, 単相性活動電位 (monophasic action potential, MAP) のみの観察や, 心表面の限局した場所での興奮伝播様式の検討によるためと思われる. そこで今回, 塩化セシウム (cesium chloride, Cs) により誘発した Tdp の両心室心表面マッピング (epicardial mapping, Ep-map), 左心室心筋3次元のマッピング (three-dimensional mapping, 3D-map), 右心室 MAP を同一実験系で行い, Tdp の発生, 維持におけるリエントリーと EAD の関与につき検討した.

平成7年4月5日受付, 平成7年4月25日受理

Abbreviations: Cs, cesium chloride; EAD, early afterdepolarization; End, subendocardium; Epi, subepicardium; Ep-map, epicardial mapping; F, french; MAP, monophasic action potential; MAPD, monophasic action potential duration; Mid, midmyocardium; TA, triggered activity; 3D-map, three-dimensional mapping; Tdp, torsades de pointes

## 対象および方法

## I. 実験動物

体重 8~14kg の雑種の成熟イヌを金沢大学動物実験施設内の空調飼育室(室温  $23 \pm 2^\circ\text{C}$ , 湿度  $55 \pm 10\%$ )に設置された普通ケージで一週間以上飼育し, イヌ繁殖・飼育用飼料 DM-1 (船橋農場, 千葉)を自由摂取にて与えた. 肉眼的観察により健常と判断した動物を実験に供した.

## II. 完全房室ブロックの作成

雑種の成熟イヌ23頭に塩酸ケタミン(三共, 東京)  $10\text{mg/kg}$  の筋肉内投与とペントバルビタールナトリウム(田辺, 大阪)  $4\text{mg/kg}$  の静脈内投与による全身麻酔を行い, 気管内挿管の上, 定量式人工呼吸器607モデル(Harvard apparatus, Massachusetts, U.S.A.)を用いて調節呼吸を行った. 実験中はペントバルビタールナトリウムを適宜追加静注し, 全身麻酔を維持した. 背臥位に固定し, 右大腿静脈を露出した. 8フレンチ(french, F)のイントロデューサー(テルモ, 東京)を挿入し, 遠位側は2-0絹糸にて結紮した. X線透視下に6Fの4極カテーテル(U.S.C.I., Massachusetts, U.S.A.)あるいは8Fのラージチップアブレーションカテーテル(Mansfield E.P., Massachusetts, U.S.A.)を挿入し, 体表面心電図と心腔内電位を同時記録した. 透視により先端電極の位置を確認の上, ヒス束電位の記録およびカテーテル先端の固定が良好な部位にて高周波発生装置 Nova Flame RA-50 (インターノバ, 東京)を用い, 周波数  $13.56\text{MHz}$ , 出力  $30 \sim 40\text{W}$  で15~30秒間高周波カテーテル焼灼術を施行した. 房室伝導が途絶しなかった場合にはカテーテルの位置を再確認の上, 再度焼灼を追加した. 焼灼終了後20分間は体表面およびヒス束心電図を観察し, 完全房室ブロックの持続を確認した後, カテーテルおよびイントロデューサーを抜去し, 右大腿静脈を穿刺部近位側において2-0絹糸にて結紮した. 皮下, 皮膚縫合後にセフェム系抗生物質の筋肉内投与を行った. 高周波焼灼術後1~2か月の時点で以下の検討を行った.

## III. MAP の測定

MAPの測定は23頭中19頭にて施行した. 完全房室ブロック作成時と同様に麻酔, 調節呼吸を行い, 背臥位にて左大腿静脈から8Fのイントロデューサーを挿入した. 実験中, これらのルートは輸液路としても用い, 生理食塩水を  $1\text{ml/kg/時}$  の速度で点滴静注した. 電極間隔  $4\text{mm}$  1対の銀-塩化銀記録用電極と電極間隔  $2\text{mm}$  1対の白金ペーシング用電極を有する7FのFranz スティラブルコンビネーションカテーテル<sup>11)</sup> (E.P. Technologies, California, U.S.A.)を透視下に進め, 右心室心尖部寄り前壁に先端記録用電極が垂直に接するように留置した. 得られたMAPは多用途計測記録装置 RM-6000 (日本光電, 東

京)に入力し, ジェット式インク書記録器 RIJ-1108 (日本光電)あるいはサーマルアレイレコーダー WS800R (日本光電), RTA1200 (日本光電)にて紙送り速度  $10 \sim 100\text{mm/秒}$  で記録した. 焼灼後の房室接合部補充収縮の連結期が  $1200\text{msec}$  より長い場合には, MAP 記録用のコンビネーションカテーテルのペーシング電極から, 連結期  $1200\text{msec}$  にて電気刺激装置 SEN-7103 (日本光電)を用い右室ペーシングを施行した. 刺激波はパルス幅  $2\text{msec}$  の矩形波で, 刺激強度は拡張期閾値の2倍とした. MAPは5分間は自発下あるいはペーシング下にて観察し, 安定した波形が記録されるのを確認した. MAP 振幅はMAPの第2相と第4相電位の差と定義し<sup>11)</sup>, MAP 持続時間(monophasic action potential duration, MAPD)はMAP振幅の50%あるいは90%が脱分極した時点までの時間をそれぞれMAPD50, MAPD90として計測した<sup>12)</sup>. EADはCs投与により出現したMAP第3相の明らかな脱分極方向への偏位と定義した<sup>13)</sup>.

## IV. Ep-map, 3D-map の記録および解析

イヌを左側臥位に再固定し, 左第5肋間にて開胸し, 心臓を露出した. 心膜架を作成し, 心臓を挙上した. Cs (Sigma, St. Louis, U.S.A.)投与例20頭中9頭にEP-mapを, 19頭に3D-mapを施行し, うち8頭は両者を同時に施行した. Ep-mapは岩ら<sup>14)</sup>の考案したソック・スナップ(sock-and-snap)電極(ユニークメディカル, 大阪)を用いた. すなわち, 伸縮性の良好な弾性包帯を心表面を包む形に裁断し, その内側に電極間隔  $1.5\text{mm}$  の金製双極電極を有するスナップ(図1)を  $7\text{mm}$  から  $10\text{mm}$  間隔で右心室に45個, 左心室に42個配したもので, 心尖部側から左右両心室を覆うように装着した(図2). 心表面電位の同時記録には, 多目的心臓電位測定装置 VCM-3000 (フクダ電子, 東京)を母体とし, ソック・スナップ電極用のプログラムソフトを利用して行った. 両心室表面に配置された87個のソック・スナップ電極から得られた双極誘導電位, 四肢誘導心電図I, II, III誘導電位, および補充ペーシングの際の心室刺激電位をインプットボックス IB-703 (フクダ電子)に入力し, それぞれ独立した時定数  $1.0\text{秒}$  の増幅器で増幅し, アナログ・デジタル変換器を用いてサンプリング間隔  $500 \sim 1000$  サンプル/秒で12ビットデジタルフォーマットに変

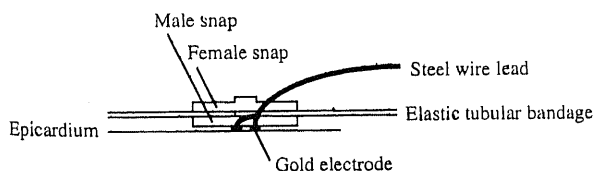


Fig. 1. Schematic representation of a snap bipolar electrode for recording the epicardial electrograms of the canine heart. Bipolar gold electrode was  $1\text{mm}$  in diameter and separated  $1.5\text{mm}$ .

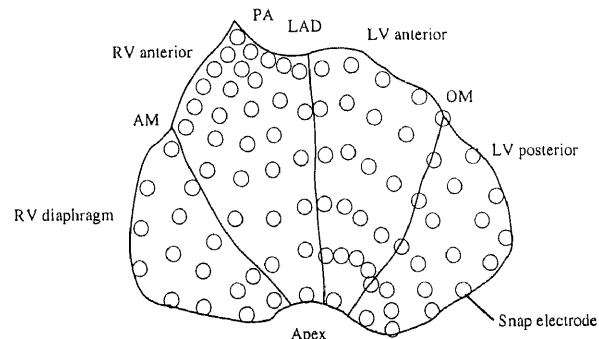


Fig. 2. Schematic representation of the sock-and-snap electrodes for recording the epicardial electrograms of the canine heart. One sock electrode with 87 snap electrodes was covered with both ventricles. AM, acute marginal artery; LAD, left anterior descending artery; LV, left ventricle; OM, obtuse marginal artery; PA, pulmonary artery; PD, posterior descending artery; RV, right ventricle.

換した。本装置を用いることにより、1メガバイト内部メモリー上にデジタル変換された各波形が連続的に4~8秒間保持可能なため、Cs投与により心室性不整脈が誘発された場合には、メモリー上に保持されたデジタル変換停止直前4~8秒間の全誘導のデジタル波形が保持され、これを記憶容量1メガバイトの5インチ磁気フロッピーディスクに収録した。

3D-mapは白田<sup>15)</sup>の方法にて行った。すなわち、左心室心筋電位記録用の電極として直径0.6~0.8mm、長さ15~18mmのブランジ電極(ユニークメディカル)を用いた(図3)。この電極は先端の鉤により心内膜面に固定され、テフロン加工されたブランジニードル内に電極間距離1mmの銀製双極電極を3対等間隔に有しており、3対の電極により、心内膜下層(subendocardium, End)、心筋中層(midmyocardium, Mid)、心外膜下層(subepicardium, Epi)の3層からの電位の記録が可能であった。この電極32本を左冠状動脈前下行枝に平行に4列、僧房弁輪に平行に8列の配置で約6mm間隔となるように心表面に垂直に刺入した(図3)。心筋内3層電位の記録は3D-map用に開発したプログラムを用い、多目的心臓電位測定装置HPM-7100(フクダ電子)にて行い、心電波形の確認をし、必要に応じて用手

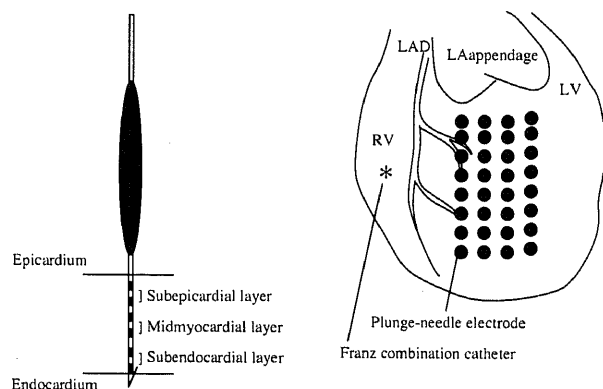


Fig. 3. Schematic representation of the plunge-needle electrode for recording the intramural electrograms of the canine heart. Each plunge-needle contained three bipolar pairs.

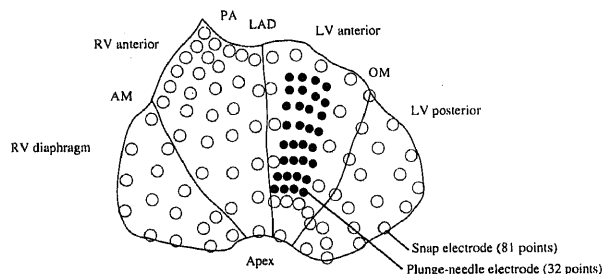


Fig. 4. Schematic representation of the sock-and-snap electrodes and plunge-needle electrodes for simultaneous recording the epicardial and intramural electrograms of the canine heart. The positions of 81 snap electrodes were indicated by open circles and those of 32 plunge-needle electrodes were indicated by closed circles. AM, acute marginal artery; LAD, left anterior descending artery; LV, left ventricle; OM, obtuse marginal artery; PA, pulmonary artery; PD, posterior descending artery; RV, right ventricle.

的に修正した上で、心室興奮伝播図を作成した。なお、ブランジ電極刺入後20分間は、傷害電流による新たな不整脈の発生がないことを確認し、3D-mapの記録を行った。

Ep-map, 3D-mapの両者を8例で実施し、その際にはブランジ電極刺入部位に相当するスナップ電極6個をはずし、ブランジ電極をはずしたスナップ電極が位置すべき場所にあわせて刺入した(図4)。記録は、Csによる心室性不整脈が出現した時にEp-map, 3D-mapの両者をHPM-7100, VCM-3000の2台に同時に保持させた。EP-map作成のため、スナップ電極部位のEpi電位の活動電位伝播時間を用手的にVCM-3000に入力した。

フロッピーディスクに記録した波形を再生し、両心室および左心室3層興奮伝播図をそれぞれのマッピングデータからそれぞれ2次元の平面表示により作成した。各心筋電極への興奮伝播時点は同時に記録された補充調律のための心室電気刺激波を基準として、体表面心電図の各心拍ごとに計測し、最早期興奮部位からの最も遅い興奮到達時間を記録領域内の伝導時間と定義した。また、伝導ブロック部位は波形認識に際し、局所電位記録の最大振幅が0.20mV未満の誘導部位と定義した<sup>15)</sup>。実験終了後、心室細動に至らなかった例では直流通電により心室細動を誘発した後、速やかに心臓を摘出し、上大静脈、下大静脈を結ぶ線にて右心房を切開し、肉眼的に焼灼部位を確認し、右心室自由壁に心筋焼灼跡がないことを確認した。

#### V. Tdpの誘発

Tdpの誘発は20頭に行った。Csを生理食塩水10mlに溶解し1回あたり0.5~1.0mM/kgを、20秒間に静脈内投与した。30分間隔で1ないし4回の反復投与を行い<sup>16)</sup>、四肢誘導心電図I, II, III誘導電位, MAPを前述の多用途計測記録装置モニ

Table 1. Inducibility of early afterdepolarization (EAD) and torsades de pointes (Tdp) by cesium chloride (Cs) administration

Dog	Substrate for provocation	Appearance of	
		EAD	Tdp
1	Cs	+	+
2	Cs	?	-
3	Cs	+	+
4	Cs	?	-
5	Cs	+	+
6	Cs	?	-
7	Cs	-	+
8	Cs	-	+
9	Cs	+	+
10	Cs	-	-
11	Cs	+	+
12	Cs	-	-
13	Cs	+	+
14	Cs	+	+
15	Cs	+	+
16	Cs	+	+
17	Cs	+	+
18	Saline	-	-
19	Saline	-	-
20	Saline	?	-

-, not appeared; +, appeared; ?, uninterpretable due to poor recording

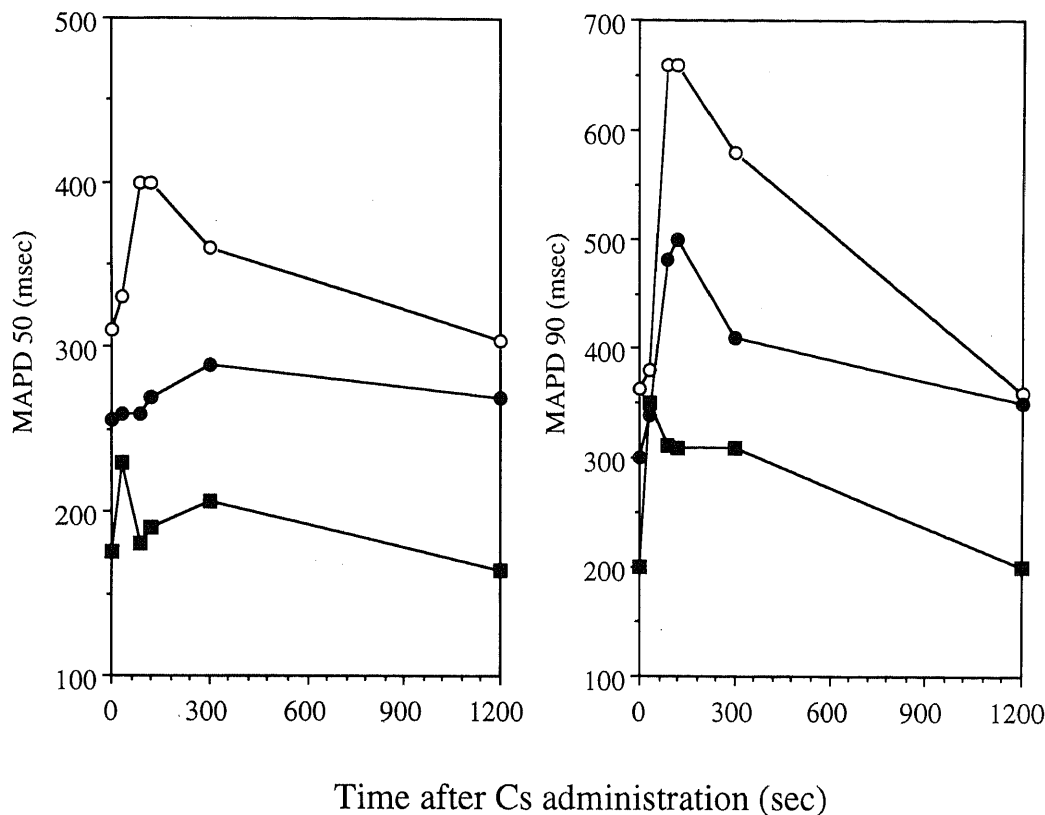


Fig. 5. Changes in MAPD 50 and MAPD 90 after Cs administration during right ventricular pacing at 1200 msec cycle length. Note that the marked prolongation of MAPD 50 and MAPD 90 immediately after Cs administration. After 20 min., MAPD was not different from that of before administration. Cs, cesium chloride; MAPD, monophasic action potential duration. ○, dog 1; ●, dog 2; ■, dog 3.

ターおよびマッピング装置の16インチディスプレイモニター HM-710 (フクダ電子) にて常時観察するとともに、前述のレコーダーにて紙送り速度 10~100mm/秒で記録した。Cs の反復投与は 4 回を最大反復回数とし、反復途中で心室細動が誘発された場合には中止した。別の 3 頭には手技による不整脈発生の影響を除外する目的で生理食塩水 10ml を静脈内投与し、同様の観察を行った。

#### VI. 統計学的検討

測定値はすべて平均±標準偏差で表示した。統計学的検討は、3 群間の平均値の検定に 1 元配置法による ANOVA 検定を用いて行い、危険率 5% 以下を有意とした。

### 成 績

#### 1. Tdp の発生頻度

Tdp は Cs により誘発された心室性不整脈のうち、心電図の基線を中心として電気軸が捻れるように変化する 6 連発以上の心室頻拍と定義した。また心室細動は単一の QRS 波形を示さず、QRS 波形の同定も困難で、自然に房室接合部性補充調律に復することがないものとした。表 1 に Cs の投与により誘発された EAD, Tdp の頻度を示す。焼灼により完全房室ブロックを作成した 23 頭のうち、3 頭が実験途中で II 度房室ブロックに復したため、心室マッピングにおける上室性由来の興奮との融合波の混入を避ける目的で、この 3 頭を解析の対象から除外した。Tdp は解析対象となる Cs 投与例 17 頭のうち 12 頭にみられた (70.6%)。一方、対照とした生理食塩水投与例の 3 頭では新

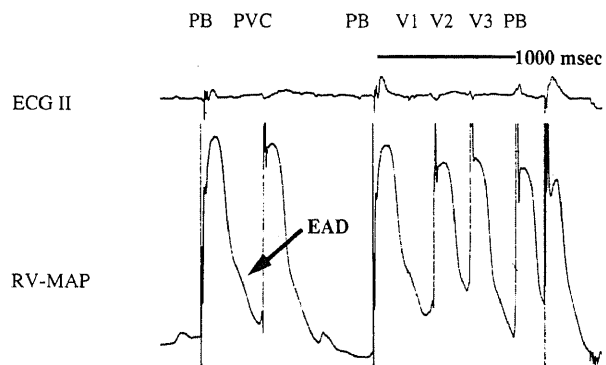


Fig. 6. EAD-related polymorphic ventricular triplet. MAP was recorded with simultaneous surface electrocardiogram II. Ventricular arrhythmias were induced by Cs administration. EAD appeared on the MAP of the first ventricular PB and was sufficient to produce a first ventricular ectopic beat. Ventricular ectopic triplet was thought to be triggered by EAD of the second ventricular PB. EAD, early afterdepolarization; MAP, monophasic action potential; PB, pacing beat.

たな不整脈の出現はなかった。

#### II. MAP の Cs による変化と Tdp 開始との関連性

MAP はコントロールの記録上、第 3 および 4 相がスムーズであることを採用条件とし、記録不良のため 3 頭を解析から除外した。図 5 に連結期 1200msec での右室ペースング下にお

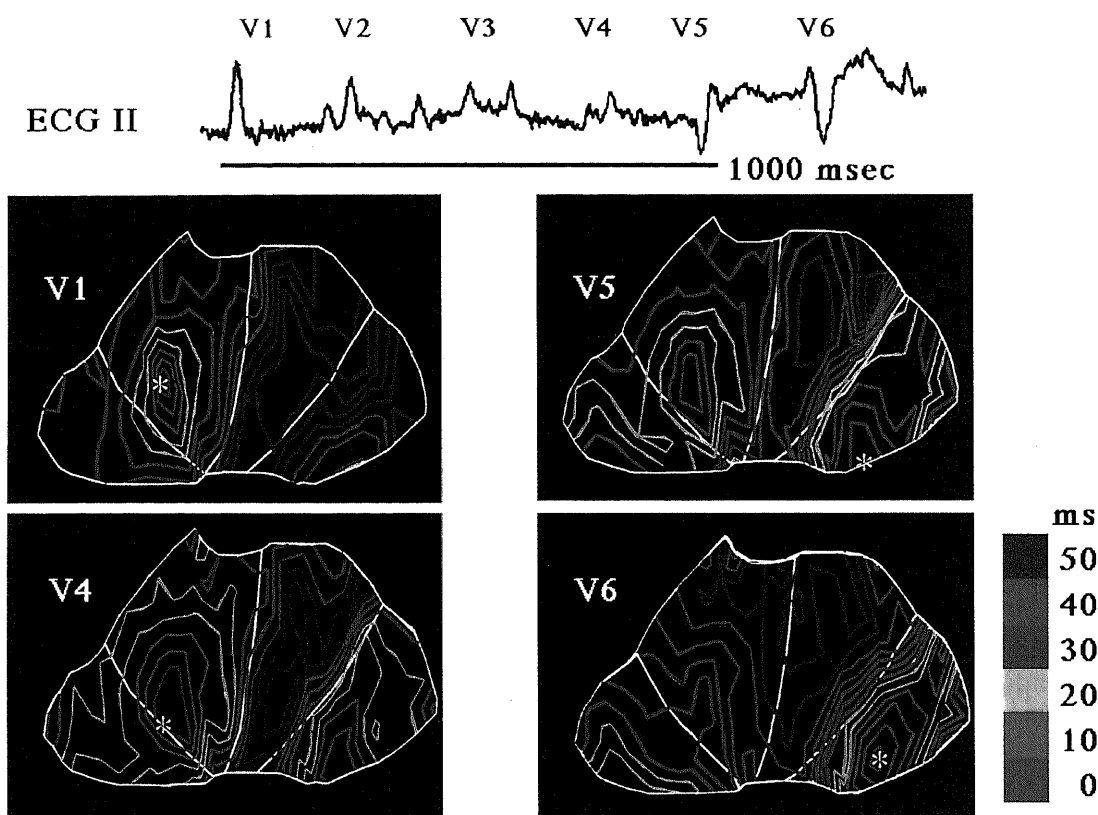


Fig. 7. Experimental records of the Ep-maps of Tdp originated from right ventricular anterior free wall. The yellow asterisk showed the earliest activation site. The line step of mappings was 10 msec. The activation sequence started from the yellow asterisk and spreaded in the manner shown by the lines in red, pink, yellow, green, blue and violet, in this order. Observation via Ep-map revealed that the first beat of Tdp always originated from one activation site. The earliest activation site shifted beat-to-beat during the QRS axial twist around the imaginary baseline. The conduction block did not appear. Ep-map, epicardial mapping; Tdp, torsades de pointes.

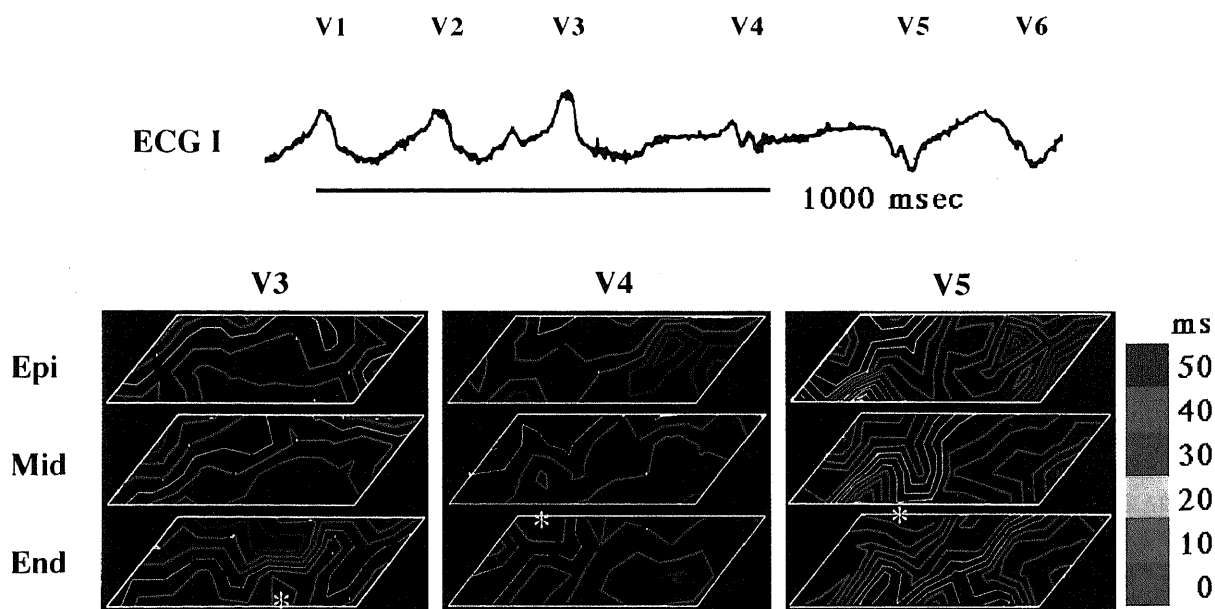


Fig. 8. Experimental records of the 3D-maps of Tdp originated from right ventricular anterior free wall. The line step of mappings was 10 msec. The yellow asterisk showed the earliest activation site. The activation sequence started from the yellow asterisk and spreaded in the manner shown by the lines in red, pink, yellow, green, blue and violet, in this order. Observation via 3D-map, the patterns of activation sequence were similar during Tdp among the subepicardial, midmyocardial and subendocardial layers. The conduction block did not appear. Epi, subepicardium; Mid, midmyocardium; End, subendocardium; Tdp, torsades de pointes; 3D-map, three-dimensional mapping.

る MAPD の変化を計測した3頭の結果を示す。Cs 投与により MAPD は静注後速やかに延長し、MAPD50, MAPD90 はそれぞれ静注前  $247 \pm 67 \text{ msec}$ ,  $288 \pm 83 \text{ msec}$  から90秒後には  $280 \pm 111 \text{ msec}$ ,  $484 \pm 174 \text{ msec}$ , 120秒後には  $286 \pm 105 \text{ msec}$ ,  $490 \pm 175 \text{ msec}$ , 300秒後には  $285 \pm 77 \text{ msec}$ ,  $433 \pm 137 \text{ msec}$  へと延長し、20分後には  $246 \pm 73 \text{ msec}$ ,  $239 \pm 90 \text{ msec}$  と前値に復した。EAD は MAP を記録し得た Cs 投与14頭中10頭 (71.4%) に出現したが、生理食塩水投与例2頭では出現しなかった (表1)。EAD が Tdp 開始時の立ち上がり電位 (take-off potential) と一致する例はなかったが、単発性心室性期外収縮や、2ないし3連発の多形性心室性期外収縮開始の立ち上がり電位との一致率は60% (EAD 出現例10頭中6頭) であった (図6)。

Tdp の認められた12頭のうち、MAP を記録し得、かつ EAD の認められたものは10頭 (83.3%) であった。誘発された Tdp の MAP 所見は Tdp 発生時に明らかな EAD が認められないもの2頭と、EAD は認められるものの Tdp 開始の立ち上がり電位と一致しないもの8頭がみられた。MAP 解析可能例のうち、EAD 陽性と Tdp 出現あるいは EAD 陰性と Tdp 不出現の一致率は87.5% (16頭中14頭) であった。なお、MAP 記録部位と Tdp 第一拍の最早期興奮部位の一致した例はなかった。

### Ⅲ. Ep-map 所見による両心室興奮伝播様式

図7に Tdp 発生時の Ep-map による両心室のマッピング所見の実例を示す。Tdp 開始における電気軸変動時には、星印に示す最早期興奮部位はいずれの心拍においても1カ所であり、1心拍ごとに移動した。しかし、いずれの心拍でも伝導ブロック部位の出現はなく、拡張期電位による興奮旋回の連続性もみられなかった。なお、Ep-map により両心室興奮伝播様式を観察した9頭いずれにおいても、Tdp 発生時およびその後の電気軸変動時に最早期興奮部位は1カ所であり、リエントリー性機序を示す伝導ブロックや興奮旋回の連続性はなかった。

### Ⅳ. 3D-map による左心室心筋内興奮伝播様式

記録された頻拍において、3D-map 記録領域内に Tdp 第1拍の最早期興奮部位を認める例はなかった。なお、3D-map 記録領域内における最早期興奮部位の多くは End であり、稀に

Mid にみられたが、Epi には存在しなかった。図8に3D-map の実例を示す。図上段より Epi, Mid, End の興奮伝播図を表示し、3次元図を作成した。いずれの心拍においても、星印に示す記録領域内最早期興奮部位は End にあり、1心拍ごとの End 内の移動に伴い心筋3層の興奮伝播方向は変化した。3層間ではほぼ一致しており、いずれの心筋層、心筋層間においても伝導ブロック、興奮旋回の連続性はみられなかった。なお、3D-map を記録した19頭すべてにおいて伝導ブロック、興奮旋回の連続性はなく、Tdp の維持にリエントリーの関与はなかった。電気軸変化時の心筋3層間の記録領域内伝導時間は、それぞれ Epi  $7.4 \pm 8.3 \text{ msec}$ , Mid  $15.6 \pm 6.8 \text{ msec}$ , End  $15.6 \pm 7.3 \text{ msec}$  であり、3層間に有意差はなかった (図9)。

## 考 察

Tdp は Dessertenne<sup>1)</sup>により1966年に報告された、特徴的な心電図波形を示す心室性頻脈不整脈である。それ以前のこのような波形については、一過性心室細動 (transient ventricular fibrillation)<sup>17)</sup>、発作性心室細動 (paroxysmal ventricular fibrillation)<sup>18)</sup>、一過性再発性心室細動 (transient recurrent ventricular fibrillation)<sup>19)</sup>、心臓バレエ (cardiac ballet)<sup>20)</sup>、非定型的心室頻拍 (atypical ventricular tachycardia)<sup>21)</sup> など多くの呼称が用いられてきた。Tdp 患者では頻拍時、非発作時に特徴的な心電図所見を示し、Tzivoni ら<sup>22)</sup>は以下の特徴を挙げている。

1) QT 間隔は0.6秒以上と延長している、2) 連結期の長い心室性期外収縮で始まる、3) 心室頻拍の QRS 軸が捻れるような変化を示す、4) 心室頻拍は反復出現し、5から20拍続き自然停止傾向を有するが、単一波形を示す心室頻拍、心室細動に移行することがある、5) 心室頻拍の間欠期には心室性期外収縮の2連発、3連発を認める。特に、Tdp 発生の前駆所見としては心電図上、QT 間隔延長、徐脈、長い休止期の後の短い間隔での期外収縮 (long-short ventricular sequence)<sup>23,24)</sup>、R on T 現象、異常 T, U 波の出現とその変動性、が重要視されている。これらの特徴的な心電図変化は、Tdp 発生および維持に関与する背景としての心室筋の電気生理学的変化を示唆するものと考えられる。また、本不整脈は自然停止傾向を有するが、原因が除去されない限り再発を繰り返し、一部の例では心室細動に移行する重篤な致死的不整脈であり<sup>2)</sup>、臨床上 Tdp の発生機序の解明、治療法の確立は極めて重要な問題である。

Tdp の発生、維持における電気生理学的機序については、これまで異所性自動能の亢進<sup>8,25)</sup>、リエントリー<sup>9)</sup>、TA<sup>10)</sup> が報告され、意見の一致が得られていない。この原因として、これまでの報告では MAP のみの観察や、心外膜面や心内膜面の限局した範囲内での興奮伝播様式の検討により推測しているためと思われる。そこで本研究では、左右両心室の広範囲な心表面マッピングに加え、3次元の興奮伝播様式をみるため 3D-map を行い、さらに MAP の同時測定も行った。

今回の検討では、MAP 記録では Tdp 発生例の83.3%に EAD がみられ、EAD と Tdp の直接の証明はできなかったが、EAD からの単発性心室性期外収縮や2ないし3連発の多形性心室性期外収縮の発生がみられた。この成績は、Tdp の発生機序として EAD の関与を示唆するものと思われる。また、Ep-map, 3D-map の観察では、Tdp 発生時や頻拍中においていずれも伝導ブロックや興奮旋回の連続性はみられず、Tdp の発生や維持にリエントリー性機序の関与はみられなかった。

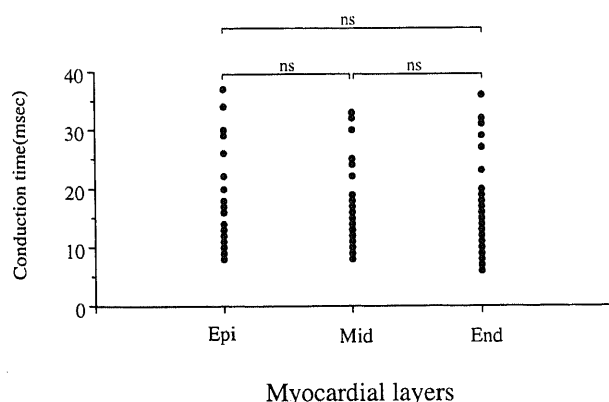


Fig.9. The conduction times during torsades de pointes among the subepicardial, midmyocardial and subendocardial layers. These were not significantly different among three layers. Epi, subepicardium; Mid, midmyocardium; End, subendocardium.

今回の研究には高周波カテーテル焼灼術により完全房室ブロックを作成し、徐脈かつ心房興奮の影響を除外した上で、Csを投与してTdpを誘発した。過去の薬物を用いたTdp発生モデルでは、Vaughan Williams分類のIa群の代表薬であり、临床上、Tdpによるキニジン失神<sup>26)~28)</sup>を発生しうる硫酸キニジンが多く用いられた<sup>9)29)~31)32)</sup>。しかし、このモデルでは一般に中毒量のキニジンの投与下に、誘発に虚血あるいは高頻度ペーシングを要する。临床上キニジン失神は治療域の血中濃度でも認められ、徐脈依存性の出現状況<sup>26)~28)</sup>とは異なり、自然発生を認めずに誘発に虚血や高頻度ペーシングを要するため、いわゆる偽性Tdp<sup>33)</sup>の範疇に入るものと思われ、適切なモデルとは考えにくい。近年、Tdp発生のモデルとして、Brachmannら<sup>10)</sup>が最初に報告して以来、Csを投与するモデルが用いられて<sup>34)~40)</sup>、一部では徐拍化や心拍数の一定化を目的に完全房室ブロックが作成されている<sup>35)39)40)</sup>。完全房室ブロックは高周波カテーテル焼灼術を用い選択的に房室結節部を焼灼することにより、比較的簡便にかつ心室壁に傷害を与えることなく作成することが可能である。Csは内向きカリウム電流を強力に抑制するチャンネル阻害作用を有し、さらにATP感受性カリウムチャンネル、内向き整流カリウム電流をも阻害することが知られている<sup>41)</sup>。結果として再分極相において心筋内へのカリウムコンダクタンスの抑制により心室筋再分極相の延長をもたらし、第3相を中心にEADを誘発する。今回の検討では、TdpはCs投与例において70.6%に認められた。CsによるTdpを含めた多形性心室頻拍の誘発頻度は30~50%と報告されており<sup>34)37)~39)</sup>、比較的再現性に優れていると考えられる。またCs静注後の効果発現は心室性不整脈の出現が20~30秒分後から始まり、10~15分には消失し、これまでの報告と一致した<sup>13)34)</sup>。なお、今回房室ブロック作成に高周波カテーテル焼灼術を用いたが、肉眼的には焼灼後には房室結節部以外の心室筋傷害はなく、生理食塩水投与においてはMAPDの変化はなく、不整脈の新たな出現もみられなかった。したがって、今回のTdpを含めた心室性不整脈の出現は焼灼術などの手技によるものではないと考えられた。

今回の検討では87点のEp-mapと96点の3D-mapを用い、一部の例ではマッピングの同時記録を行ったが、これらのマッピング手技による不整脈発生への影響を考える必要がある。3D-mapではブランチ電極を心筋内に刺入するため、傷害電流により不整脈が発生する可能性がある。しかし、我々の教室において心筋梗塞モデルのペーシング誘発心室性不整脈の発生率は心表面マッピングと3D-mapで差がみられないこと<sup>14)</sup>を示しており、その可能性は少ないものと思われる。しかし、右心室心筋に3D-mapを行うには今回用いたブランチ電極ではその電極間距離、電極長から限界があり、観察範囲が左室のみに限定された。また、Ep-mapに心臓全体を包むネット電極を用いたが、Ep-mapの手技そのものが血行動態に対し、影響を与えた可能性がある。しかし、マッピング装着のみでは不整脈は誘発されず、また本装置は临床上血行動態に影響を与えず、不整脈の発生もなく安全にマッピングが可能であることが報告されており<sup>15)</sup>、この解析方法を用いたことによる催不整脈作用については除外できるものと考えた。

Tdpの発生および伝播機序については、異所性自動能亢進<sup>20)25)</sup>、リエントリー<sup>9)29)~31)45)~48)</sup>、TA<sup>10)13)16)34)~40)49)~54)</sup>といった諸説があり、特にリエントリーとTAについては論争の対象となっ

てきた<sup>42)43)</sup>。徐脈や長い先行心周期時のR on T現象で発生しやすいこと、低カリウム血症の存在下に発生しやすいこと、高頻度ペーシングにより抑制されること、自然停止する傾向のあることは両者に矛盾しない所見と思われる<sup>42)</sup>。プログラム電気刺激による誘発が困難なことは、少なくともリエントリーを積極的に支持できる所見ではない<sup>42)</sup>。薬剤に対する反応ではマグネシウムが有効であることはEADを、イソプロテノールの効果はリエントリーを示唆する。マグネシウムはQT間隔に影響することなくEADを抑制し、イソプロテノールは心拍数、活動電位持続時間を短縮し、再分極の不均一性を縮小するが、EADは抑制よりむしろ発生しやすくなる<sup>42)</sup>。このように心電図、临床上の特徴からTdpの発生を1つの説で説明することは困難である。

実験的検討からDessertenne<sup>1)</sup>は、Tdpの成因として心臓内に2個の競合する発生源があり、これが互いに干渉しながら心室を興奮させるために心室群の波形が順次変化すると述べている。複数の発生源による自動能亢進を原因とするこの説を支持する実験結果として、D'Almoncourtら<sup>25)</sup>はブタ摘出心で右心室および左心室を同時に刺激し、Tdp類似波形を作成した。Bardyら<sup>8)</sup>は中毒量のキニジンを投与し、電気刺激および冠結紮を行いTdp類似波形を誘発し、心外膜面に装着した26個の双極電極を用い、等時線図を作成して心外膜面興奮伝播過程につき検討した。その結果、Tdp類似波形における特徴的な心電図変化は、心外膜面の最早期興奮部位の変化により生じ、複数の興奮の競合的関与が考えられると結論した。さらに彼らは互いに遠く離れた2個の心室部分をわずかに異なる頻度でペーシングすることによりTdp波形のシュミレーションを示し、Tdpの機序が複数の発生源の興奮によるものと報告した。さらにLeichterら<sup>32)</sup>は治療域下のキニジン投与によるQT延長のみではTdpは誘発されず、さらに心外膜側1ないし2か所にアコニチンを加え、1か所では単形性心室頻拍が、2か所ではTdp類似波形が虚血の追加やペーシング刺激を用いず自然発生するのを観察し、2か所の異所性自動能の亢進がTdp発生に必要であると述べている。しかし、2つ以上の発生源からの自動能亢進による説を支持する報告の多くは、シュミレーションモデルを用い検討した成績である。また、2か所以上の自動能亢進が存在した場合、頻拍が持続する間それぞれの発生源が進入ブロックにより保護される必要があり、現実には想定しがたいものである。今回の広範囲な心表面および3次元の興奮伝播様式の検討においても、最早期興奮部位の移動はみられたものの、最早期興奮部位は常に1か所であり、少なくともCs誘発Tdpモデルでは2か所以上の自動能亢進によるものではなかった。なお、同じ異所性自動能亢進による説でも、単一の発生源によるとする説もみられる。Smirkら<sup>20)</sup>はPalmerの報告<sup>44)</sup>を引用し、QRS波形の多様性は心室1か所での刺激において、刺激頻度を順次増加させることにより認められることから、心室内単一の発生源からの興奮伝播経路の変化が1心拍ごとに変化することをTdpの成因として推察している。しかし、このモデルでの頻拍はいわゆる多形性心室頻拍の可能性が高いため、純粋なTdpの機序とは考えられない。

一方、QT延長に伴いTdpが発生することから、再分極過程の不均一性の増大によるリエントリー説を支持する報告も多い<sup>9)29)~31)45)~48)</sup>。临床上、Tdpにリエントリーが関与するとの仮説は、体表面マッピングを用い再分極過程の不均一性を示す成績

から得られている。Sylvén ら<sup>45)</sup>は体表面マッピングでの QT 間隔の不均一性は正常者に比し、QT 延長患者では有意に大きいことを示した。先天性 QT 延長症候群患者に対しては、Ambroggi ら<sup>46)</sup>は Jervell-Lange-Nielsen 症候群患者、Kinoshita ら<sup>47)</sup>は Romano-Ward 症候群患者において、安静時 QRST 等積分値図 (isointegral map) で極化の所見を高率に認め、この所見は心筋の再分極過程の不均一性の増大により心室性不整脈に対する受容性が亢進していることを示唆すると述べている。また、Fontaine ら<sup>48)</sup>は Tdp 発症患者において洞調律時に心室遅延電位 (late potential) を認めたことから、その機序としてリエントリーを提唱している。Tdp の実験的マッピング所見としてリエントリーを支持するいくつかの報告もみられる。橋口ら<sup>30)</sup>は、キニジン投与イヌの虚血下、心室早期刺激に観察された多形性心室頻拍の左心室内膜面興奮伝播過程を検討し、最早期興奮部は1個のみ認め、放射上に伝播したが伝播速度は各心拍ごとに変化し、著しい伝導遅延部位を認め、かつ肢誘導心電図の QRS 波の電気軸極性が変化する際、左心室内における最早期興奮部は徐々に反対側に移動したと報告した。実験結果より Tdp の機序として異所性自動能よりもリエントリー、特に1心拍ごとに伝播経路が異なるランダムリエントリーが考えやすいと述べている。Inoue ら<sup>28)</sup>は同様のモデルにおいて、心外膜面からの等時線図を作成し、体表面心電図上 QRS 軸変化を伴う多形性心室頻拍では最早期興奮部位が経時的に変化するため、異所性自動能を機序とは考え難いとした。さらに山本ら<sup>31)</sup>も橋口らの報告<sup>30)</sup>と同様の結果を得、ランダムリエントリーをその機序として提唱した。しかしながら、これらの実験モデルでは虚血下の、かつ高頻度心室刺激を加えるモデルで、いわゆる Brugada ら<sup>33)</sup>の偽性 Tdp に相当し、現在の Tdp の概念からは異なった心室頻拍を観察しているものと思われる。したがって、現在の概念に合う Tdp の興奮伝播機序についてマッピングを用いてリエントリー回路を直接証明した実験結果はいまだ得られていない。今回の検討でも、Ep-map、3D-map いずれにおいても伝導ブロックはみられず、心筋3層間での伝導の不均一性はなく、さらに興奮旋回の連続性はみられなかった。この成績からは、Cs 誘発性 Tdp の頻拍の維持にリエントリー性機序は関与していないものと思われた。Sterns ら<sup>49)</sup>は本研究と同様に4層のブランジ電極を用い、Cs による多形性心室頻拍のマッピングを試み、水平的、立体的リエントリーを示唆するような伝導ブロックの所見はなく、頻拍の開始はすべて心内膜側であると報告しており、今回の成績と一致するものと思われる。

EAD による TA が Tdp の少なくとも開始機序に関与することが動物実験およびヒトにおいて示されている。Brachmann ら<sup>10)</sup>は Cs を用いた実験において、QT 延長と Tdp の原因について初めて EAD が関与している可能性を示した。単離イヌ心室内膜標本では Cs 投与後にプルキンエ (Purkinje) 細胞に EAD とそれに引き続く TA を、また生体では完全房室ブロックを作成したイヌを用い、Cs による異常な QT 延長と Tdp 様の心室性不整脈を誘発した。また、Levine ら<sup>34)</sup>は Cs により活動電位持続時間が延長し、誘発された EAD に引き続き TA が出現することを MAP を用いた検討で初めて示した。さらに Ben-David ら<sup>1030)</sup>はこれらの反応が交感神経刺激やエピネフリン投与により増強することを示した。臨床例においても先天性 QT 延長症候群患者においてカテーテル電極押し付け法による

MAP を記録し、QT 延長、U 波に一致して EAD が出現することが Gavrilescu ら<sup>49)</sup>、Bonatti ら<sup>50)</sup>、Ohe ら<sup>51)</sup>、Jackman ら<sup>52)</sup>により報告されている。また Shimizu ら<sup>53)</sup>は、先天性 QT 延長症候群患者の MAP を記録し、イソプロテノールを投与後に、投与前にはみられなかった EAD が体表面心電図の TU 波後半成分に一致して認められることを示した。El-Sherif ら<sup>54)</sup>は硫酸キニジン投与例において心室頻拍の第1拍が体表面心電図の U 波および MAP 上の EAD の頂点に一致して立ち上がることから、Tdp の少なくとも開始には EAD が関与することを示した。今回の検討では、Tdp の開始と一致して EAD が捉えられた例はなかった。しかし、これまでの報告と同様に、Cs の投与に伴い QTU 波の延長とともに EAD が出現し、単発性心室性期外収縮や2ないし3連発の多形性心室頻拍と EAD の立ち上がり電位が一致して認められた。この成績は Tdp の少なくとも開始の機序に EAD が密接に関連することを示唆している。Tdp 開始と EAD の不一致は MAP 記録が1カ所のみであったためであり、今後、両心室での MAP のマッピング法により解決される問題と思われた。

EAD は徐脈依存性に増強することから、頻拍の維持に関与するかについては疑問とされてきた。しかし、伊東ら<sup>38)</sup>は家兎の実験にて 200~300/分という高心拍数にもかかわらず、EAD を容易に誘発している。また、Priori ら<sup>55)</sup>は交感神経やカテコールアミンが Cs により EAD 誘発を促進し、カテコールアミンが 200/分以上の高心拍数においても EAD を誘発すると報告している。さらに Jackman ら<sup>52)</sup>は、イヌの実験で Cs を投与し1発おきに U 波が増高する例で MAP を記録したところ、U 波に相当して EAD が出現し、期外収縮は EAD の頂点から始まりそれが連続して発火すれば心室頻拍が起こることを示した。これらの報告は、EAD が Tdp の維持にも関与する可能性を示している。今回の MAP の検討では1カ所のみの記録であり、頻拍中の EAD の出現や関連を証明することは手技的に極めて困難であった。今後、MAP のマッピング法などの開発を行い、検討する必要があると思われる。

EAD は従来、プルキンエ線維から発するものとされ、MAP においては End で観察されてきた<sup>56)</sup>。しかし近年、Autzelevitch ら<sup>57)</sup>は Mid に広く存在する M 細胞が TA の発生に関与することを報告した。すなわち、Mid では Epi、End に比し、Cs に対し最も活動電位持続時間の延長が大で、かつ End に EAD が観察されない低濃度でも EAD の出現を観察し、TA 発生における Mid の重要性を示した。しかし、Sterns ら<sup>49)</sup>はブランジ電極を用いた心筋4層マッピングにおける Cs により誘発された多形性心室頻拍の最早期興奮部位は常に End に存在したと報告し、M 細胞の役割に否定的所見を示した。今回の 3D-map ではその記録領域内にて Tdp 第1拍の最早期興奮部位を捉えられた例はなかった。3D-map の記録領域内における興奮伝播の最早期興奮部位の多くは End であったが、一部には Mid に最早期興奮の確認されるものがあり、M 細胞電位の関与も否定できないものと考えられた。

近年、先天性 QT 延長症候群患者に対し、Keating ら<sup>58)</sup>が第11番染色体短腕 p15.5 に存在する Harvey ras-1 遺伝子異常を、Benhorin ら<sup>59)</sup>は Harvey ras-1 に連鎖しない家系を報告した。このように遺伝的異質性の存在する遺伝子異常が分子生物学的アプローチにより報告され、診断および治療も新しい局面を迎えようとしている。今後、臨床上 Tdp の治療法の選択にあたり、



不整脈発生機序の解明がますます重要になるものと思われる。

## 結 論

Tdp の電気生理学的発生機序および興奮維持伝播様式を明らかにするため、雑種成熟イヌ23頭を用い、高周波カテーテル焼灼による完全房室ブロック作成後に、Cs0.5~1.0mM/kg の反復静注を行い、Tdp を誘発し、Tdp 中の Ep-map, 3D-map, MAP について検討し、以下の成績を得た。

1. Tdp は Cs 投与による解析対象例17頭中12頭 (70.6%) に誘発された。
2. Cs 静注により MAPD は延長し、EAD が71.4%に誘発された。
3. EAD が Tdp 開始の立ち上がり電位と一致する例はなかったが、単発性心室性期外収縮や2ないし3連発の多形性心室期外収縮の立ち上がり電位と一致した。
4. Tdp 開始における電気軸変動時には、Ep-map では最早期興奮部位は1カ所であり、1心拍毎の移動がみられたが、伝導ブロックや興奮旋回の連続性はみられなかった。
5. 3D-map においても最早期興奮部位の1心拍毎の移動がみられたが、伝導ブロックや興奮旋回の連続性はみられなかった。また、Epi, Mid, End の3層間の伝導方向、伝導時間には差がなかった。
6. MAP の所見から Tdp の発生には EAD の関与が示唆され、Ep-map, 3D-map の所見からは Tdp の頻拍維持に、リエントリー性機序の関与はないものと思われた。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導と御検閲を賜りました恩師小林健一教授に深甚なる謝意を表します。また、本研究の遂行にあたり直接の御指導、御助言をいただきました第一内科高田重男助教授、第一内科臼田和生助手に深謝の意を表します。さらに本研究に終始御協力、御援助いただきました第一内科循環器班の諸先生、フクダ電子北陸販売株式会社宮本俊一氏、池岡一彦氏に深謝いたします。なお、本論文の要旨は第58回日本循環器学会学術集会総会 (1994, 千葉)、第15回北米電気生理ペーシング学会 (1994, Nashville, U.S.A.) において発表した。

## 文 献

- 1) Dessertenne, F.: La tachycardie ventriculaire à deux foyers opposés variables. Arch. Mal. Coeur., 59, 263-272 (1966).
- 2) Moss, A. J., Schwartz, P. J., Crampton, R. S., Tzivoni, D., Locati, E. H., MacCluer, J., Hall, W. J., Weitkamp, L., Vincent, G. M., Garson, A. Jr., Robinson, J. L., Benhorin, J. & Choi, S.: The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. Circulation, 84, 1136-1144 (1991).
- 3) Jervell, A. & Lange-Nielsen, F.: Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. Am. Heart J., 54, 59-68 (1957).
- 4) Romano, C., Gemme, G. & Pongiglione, R.: Aritmie cardiache rare dell'età pediatrica: II. Accessi sincopali per fibrillazione ventricolare parossistica (presentazione del primo caso della letteratura pediatrica italiana). Clin. Pediat., 45, 656-683 (1963).
- 5) Ward, O. C.: A new familial cardiac syndrome in children. J. Irish Med. Ass., 54, 103-106 (1964).
- 6) Jackman, W. M., Friday, K. J., Anderson, J. L., Aliot, E. M., Clark, M. & Lazzara, R.: The long QT syndromes: A critical review, new clinical observations and a unifying hypothesis. Prog. Cardiovasc. Dis., 31, 115-172 (1988).
- 7) Echt, D. S., Liebson, P. R., Mitchell, L. B., Peters, R. W., Obias-Manno, D., Barker, A. H., Arensberg, D., Baker, A., Friedman, L., Greene, L., Huther, M. L., Richardson, D. W. & CAST Investigators: Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The cardiac arrhythmia suppression trial. New Engl. J. Med., 324, 781-788 (1991).
- 8) Bardy, G. H., Ungerleider, R. M., Smith, W. M. & Ideker, R.: A mechanism of torsades de pointes in a canine model. Circulation, 67, 52-59 (1983).
- 9) Horowitz, L. N., Greenspan, A. M., Spielman, S. R. & Josephson, M. E.: Torsades de points: Electrophysiologic studies in patients without transient pharmacologic or metabolic abnormalities. Circulation, 63, 1120-1128 (1981).
- 10) Brachmann, J., Scherlag, B. J., Rosenshtraukh, L. V. & Lazzara, R.: Bradycardia-dependent triggered activity: Relevance to drug-induced multiform ventricular tachycardia. Circulation, 68, 846-856 (1983).
- 11) Franz, M. R.: Long-term recording of monophasic action potentials from human endocardium. Am. J. Cardiol., 51, 1629-1634 (1983).
- 12) Olsson, S. B.: Right ventricular monophasic action potentials during regular rhythm. Acta Med. Scand., 191, 145-157 (1972).
- 13) Bailie, D. S., Inoue, H., Kaseda, S., Ben-David, J. & Zipes, D. P.: Magnesium suppression of early afterdepolarizations and ventricular tachyarrhythmias induced by cesium in dogs. Circulation, 77, 1395-1402 (1988).
- 14) 岩 喬, 三崎拓郎, 坪田 誠: 新しい心表面マッピング用 Sock & Snap 電極の開発. 胸部外科 43, 453-456 (1990).
- 15) 臼田和生: 非持続型心室頻拍の興奮伝播様式および心室細動移行様式に関する実験的検討—心表面マッピング法および3次元マッピング法を用いた検討—. 十全医会誌, 99, 692-719 (1990).
- 16) Ben-David, J. & Zipes, D. P.: Differential response to right and left anastomosis stimulation of early afterdepolarizations and ventricular tachycardia induced by cesium in dogs. Circulation, 78, 1241-1250 (1988).
- 17) Schwartz, S. P., Orloff, J. & Fox, C.: Transient ventricular fibrillation. I. The prefibrillatory period during established auriculoventricular dissociation with a note on the phonocardiograms obtained at such times. Am. Heart J., 37, 21-35 (1949).
- 18) Loeb, H. S., Pietras, R. J. & Gunnar, R. M. & Tobin, J. R. Jr.: Paroxysmal ventricular fibrillation in two patients with hypomagnesemia. Treatment by transvenous pacing. Circulation, 37, 210-215 (1968).
- 19) Tamura, K., Tamura, T., Yoshida S., Inui, M. & Fukuhara, N.: Transient recurrent ventricular fibrillation

- due to hypopotassemia with special note on the U wave. *Jpn. Heart J.*, 8, 652-660 (1967).
- 20) Smirk, F. H. & Ng, J.: Cardiac ballet. Repetitions of complex electrocardiographic patterns. *Br. Heart J.*, 31, 426-434 (1969).
  - 21) Krikler, D. M. & Curry, P. V. L.: Torsade de points, an atypical tachycardia. *Br. Heart J.*, 38, 117-120 (1976).
  - 22) Tzivoni, D., Keren, A. & Stern, S.: Torsade de Pointes versus polymorphous ventricular tachycardia. *Am. J. Cardiol.*, 52, 639-640 (1983).
  - 23) Kay, G. N., Plumb, V. J., Arciniegas, J. G., Henthorn, R. W. & Waldo, A. L.: Torsade de pointes: The long-short initiating sequence and other clinical features: Observations in 32 patients. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2, 806-817 (1983).
  - 24) Cranefield, P. F. & Aronson, R. S.: Torsade de pointes and other pause-induced ventricular tachycardias: The short-long-short sequence and early afterdepolarizations. *PACE*, 11, 670-678 (1988).
  - 25) D'Almoncourt, C. N., Zierhut, W. & Lüderitz, B.: "Torsade de pointes" tachycardia. Re-entry or focal activity? *Br. Heart J.*, 48, 213-216 (1982).
  - 26) Keren, A., Tzivoni, D., Gavish, D., Levi, J., Gottlieb, S., Benhorin, J. & Stern, S.: Etiology, warning signs and therapy of torsade de pointes. A study of 10 patients. *Circulation*, 64, 1167-1174 (1981).
  - 27) Roden, D. M., Woosley, R. L. & Primm, R. K.: Incidence and clinical features of the quinidine-associated long QT syndrome: Implications for patient care. *Am. Heart J.*, 111, 1088-1093 (1986).
  - 28) Bauman, J. L., Bauernfeind, R. A., Hoff, J. V., Strasberg, B., Swiryn, S. & Rosen, K. M.: Torsade de pointes due to quinidine: Observations in 31 patients. *Am. Heart J.*, 107, 425-430 (1984).
  - 29) Inoue, H., Murakawa, Y., Toda, I., Nozaki, A., Matsuo, H., Mashima, S. & Sugimoto, T.: Epicardial activation patterns of torsade de pointes in canine hearts with quinidine-induced long QT interval but without myocardial infarction. *Am. Heart J.*, 111, 1080-1087 (1986).
  - 30) 橋口淑夫, 板東重信: 実験的 torsade de pointes の左室内膜興奮伝播様式に関する検討. *心電図*, 9, 85-95 (1989).
  - 31) 山本浩史, 板東重信: Torsade de pointes から心室細動への移行機序に関する研究. *四国医学雑誌*, 45, 403-416 (1989).
  - 32) Leichter, D., Danilo, P. Jr., Boyden, P., Rosen, T. S. & Rosen, M. R.: A canine model of torsades de pointes. *PACE*, 11, 2235-2245 (1988).
  - 33) Brugada, P.: "Torsade de Pointes". *PACE*, 11, 2246-2249 (1988).
  - 34) Levine, J. H., Spear, J. F., Guarnieri, T., Weisfeldt, M. L., de Langen, C. D. J., Becker, L. C. & Moore, E. N.: Cesium chloride-induced long QT syndrome: Demonstration of afterdepolarizations and triggered activity in vivo. *Circulation*, 72, 1092-1103 (1985).
  - 35) Hanich, R. F., Levine, J. H., Spear, J. F. & Moore, E. N.: Autonomic modulation of ventricular arrhythmia in cesium chloride-induced long QT syndrome. *Circulation*, 77, 1149-1161 (1988).
  - 36) Ben-David, J. & Zipes, D. P.:  $\alpha$ -Adrenoceptor stimulation and blockade modulates cesium-induced early afterdepolarizations and ventricular tachyarrhythmias in dogs. *Circulation*, 82, 225-233 (1990).
  - 37) 宮崎利久, 小川 聡, 中村芳郎, Zipes, D. P.: Cesium による QT 延長モデルでの早期後脱分極, 心室頻拍発生に及ぼす心周期, 心臓交感神経刺激およびアドレナリン受容体遮断の影響. *心電図*, 10, 389-396 (1990).
  - 38) 伊東盛夫, 高橋尚彦, 藤野孝雄, 石田修二, 犀川哲典, 有田 真: Caesium により誘発される心室性不整脈の機序とニコランジルの効果. *心臓*, 24, 471-482 (1992).
  - 39) Sato, T., Hirao, K. & Hiejima, K.: The relationship between early afterdepolarization and the occurrence of torsades de pointes-An in vivo canine model study-. *Jpn. Circ. J.*, 57, 543-552 (1993).
  - 40) Sterns, L. D., Schoels, W., Senges, J. C., Freigang, K. D., Bauer, A., Kuebler, W. & Brachmann, J.: Activation patterns of canine cesium chloride induced ventricular arrhythmias determined by three dimensional mapping. *PACE*, 17, 763 (1994).
  - 41) Isenberg, G.: Cardiac Purkinje fibers: Cesium as a tool to block inward rectifying potassium currents. *Pflügers Arch.*, 365, 99-106 (1976).
  - 42) Surawicz, B.: Electrophysiologic substrate of torsade de pointes: Dispersion of repolarization or early afterdepolarizations? *J. Am. Coll. Cardiol.*, 14, 172-184 (1989).
  - 43) Priori, S. G., Napolitano, C. & Schwartz, P. J.: Electrophysiologic mechanisms involved in the development of torsades de pointes. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 5, 203-212 (1991).
  - 44) Palmer, D. G.: Interruption of T waves by premature QRS complexes and the relationship of this phenomenon to ventricular fibrillation. *Am. Heart J.*, 63, 367-373 (1962).
  - 45) Sylvén, J. C., Horacek, B. M., Spencer, C. A., Klassen, G. A. & Montague, T. J.: QT interval variability on the body surface. *J. Electrocardiol.*, 17, 179-188 (1984).
  - 46) Ambroggi, L. D., Negroni, M. S., Monza, E., Bertoni, T. & Schwartz P. J.: Dispersion of ventricular repolarization in the long QT syndrome. *Am. J. Cardiol.*, 68, 614-620 (1991).
  - 47) Kinoshita, O., Takabayashi, Y., Tanaka, M., Hongo, M. & Sekiguchi, M.: QRST isointegral maps in patients with Romano-Ward syndrome. *Am. Heart J.*, 124, 1631-1633 (1992).
  - 48) Fontaine, G., Frank, R. & Grosgeat, Y.: Torsades de pointes: Definition and management. *Mod. Concepts Cardiovasc. Dis.*, 51, 103-108 (1982).
  - 49) Gavrilescu, S. & Luca, C.: Right ventricular monophasic action potentials in patients with long QT syndrome. *Br. Heart J.*, 40, 1014-1018 (1978).
  - 50) Bonatti, V., Rossi, A. & Botti, G.: Recording of

monophasic action potentials of the right ventricle in long QT syndromes complicated by severe ventricular arrhythmias. *Eur. Heart J.*, **4**, 168-179 (1983).

51) Ohe, T., Kurita, T., Aihara, N., Kamakura, S., Matsuhisa, M. & Shimomura K.: Electrocardiographic and electrophysiologic studies in patients with torsades de pointe -Role of monophasic action potentials-. *Jpn. Circ. J.*, **54**, 1323-1330 (1990).

52) Jackman, W. M., Szabo, B., Friday, K. J., Margolis, P. D., Moulton, K., Wang, X., Patterson, E. & Lazzara, R.: Ventricular tachyarrhythmias related to early afterdepolarizations and triggered firing: Relationship to QT interval prolongation and potential therapeutic role for calcium channel blocking agents. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, **1**, 170-195 (1990).

53) Shimizu, W., Ohe, T., Kurita, T., Takaki, H., Aihara, N., Kamakura, S., Matsuhisa, M. & Shimomura, K.: Early afterdepolarizations induced by isoproterenol in patients with congenital long QT syndrome. *Circulation*, **84**, 1915-1923 (1991).

54) El-Sherif, N., Bekheit, S. & Henkin, R.: Quinidine-

induced long QTU interval and torsade de pointes: Role of bradycardia-dependent early afterdepolarizations. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **14**, 252-257 (1989).

55) Priori, S. G. & Corr, P. B.: Mechanisms underlying early and delayed afterdepolarizations induced by catecholamines. *Am. J. Physiol.*, **258**, H1796-H1805 (1990).

56) Cranefield, P. F.: Action potentials, afterpotentials, and arrhythmias. *Circ. Res.*, **41**, 415-423 (1977).

57) Antzelevitch, C., Sicouri, S., Litovsky, S. H., Lukas, A., Krishnan, S. C., Di Diego, J. M., Gintant, G. A. & Liu, D.: Heterogeneity within the ventricular wall. Electrophysiology and pharmacology of epicardial, endocardial, and M cells. *Circ. Res.*, **69**, 1427-1449 (1991).

58) Keating, M., Atkinson, D., Dunn, C., Timothy, K., Vincent, G. M. & Leppert, M.: Linkage of a cardiac arrhythmia, the long QT syndrome, and the Harvey *ras-1* gene. *Science*, **252**, 704-706 (1991).

59) Benhorin, J., Kalman, Y. M., Medina, A., Towbin, J., Rave-Harel, N., Dyer, T. D., Blangero, J., MacCluer, J. W. & Kerem B.: Evidence of genetic heterogeneity in the long QT syndrome. *Science*, **260**, 1960-1962 (1993).

**Experimental Studies on the Initiation Mechanism and the Activation Sequence of Torsades de Pointes: Using the Epicardial Mapping and the Three-dimensional Mapping System** Tatsuo Katsuki, Department of Internal Medicine (I), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—*J. J. Med. Soc.*, **104**, 324—334 (1995)

**Key words** cesium chloride, early afterdepolarization, mapping, torsades de pointes, triggered activity

#### Abstract

To clarify the electrophysiological mechanisms responsible for the initiation and the maintenance of torsades de pointes (Tdp), twenty-three mongrel dogs were used to evaluate the monophasic action potentials (MAP), the epicardial mapping (Ep-map) on both ventricles and the three-dimensional mapping (3D-map) on the left ventricle. After the atrioventricular block was produced, cesium chloride (Cs) was administered repeatedly for induction of Tdp. Tdp was observed in twelve of the analyzable seventeen dogs (70.6%). MAP duration was prolonged and the early afterdepolarizations (EAD) were induced (71.4%) by Cs administration. Although EADs induced by Cs administration were not identical to the take-off potential of Tdp, they were identical to those of premature ventricular contraction and polymorphic ventricular couplets and triplets. At the beginning of Tdp, only the one earliest activation site was recognized by the Ep-map and the earliest activation site shifted beat-to-beat although the conduction block or continuity of the activation sequence did not appear. Observed via 3D-map, the patterns of activation sequence were changed beat-to-beat and were similar among three layers during Tdp. The conduction block and continuity of the activation sequence did not appear. The subepicardial, midmyocardial and subendocardial conduction times were similar when the QRS axis was twisted during Tdp. These findings strongly suggest that EAD-induced triggered activity may be necessary for the initiation of Tdp, and the mechanism responsible for the maintenance of Tdp is not due to epicardial or intramural reentry.